

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИФУЗНОГО ІШЕМІЧНО-НЕКРОТИЧНОГО КАРДІОСКЛЕРОЗУ У ЩУРІВ З РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІ

©Г. С. Сатурська

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»*

**РЕЗЮМЕ.** Використовуючи ендогенну метаболічну терапію для корекції дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу ми дослідили особливості цитокінового профілю в різні терміни спостереження у тварин із різною резистентністю до гіпоксії. В експерименті підтверджено ефективність раннього застосування триметазидину для оптимізації цитокіново реакції при розвитку кардіосклеротичного процесу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпоксія, дифузний кардіосклероз, цитокіновий профіль, триметазидин.

**Вступ.** Наукові дослідження з виявлення причин і факторів ризику серцево патології свідчать про відсутність позитивно динаміки в країнах світу з середнім і низьким рівнем економічно-соціального розвитку за показниками захворюваності та смертності від серцево-судинної патології [1]. Відомо, що більшість серцевих захворювань пов'язані з фіброзом міокарда [2]. Кардіосклероз із розвитком серцево недостатності становить значний інтерес для науковців медичної галузі [3, 4, 5] з огляду на значний відсоток маніфестації гіпоксичних, токсичних, ендокринно-обмінних, стресорних ушкоджень міокарда при клінічно вираженій серцевій недостатності. Терміном «кардіосклероз» (синонім – «міокардіосклероз») називають розростання сполучно тканини в серцевому м'язі, зазвичай на місці загиблих м'язових волокон. Морфологічно розрізняють осередковий і дифузний кардіосклероз, за етіологією – постінфарктний, міокардитичний, кардіосклероз внаслідок кардіоміопатій і замісний кардіосклероз (фіброз міокарда) у результаті міокардіодистрофії різного генезу, в тому числі внаслідок гіпоксії міокарда при атеросклерозі вінцевих артерій серця (так званий атеросклеротичний кардіосклероз) і його поєднання з гіпертонічною хворобою (ангіогенний кардіосклероз). У зарубіжній літературі відповідні зміни у міокарді прийнято називати «diffuse myocardial fibrosis» або «fibrosis of myocardium» [3]. Залежно від етіологічного чинника, який викликає розростання сполучно тканини, існують певні особливості патогенезу [4], проте деякі клінічні дослідження довели [5], що у значно кількості пацієнтів у термінальній стадії серцево недостатності, незалежно від етіології, виявлено накопичення антитіл до серцево тканини, що свідчить про гуморальну активацію і є показником прогресуючого перебігу захворювання.

Однією з провідних ланок розвитку кардіосклеротичного процесу є зміни цитокіново регуляції. Цитокіни гуморальним шляхом контролюють і

беруть участь у багатьох імунологічних та біохімічних процесах організму. Такі цитокіни, як інтерлейкіни, хемокіни, лімфокіни, монокіни, інтерферони є найважливішими чинниками регуляції захисних реакцій людини, у тому числі реакцій запалення та імунітету, і належать до числа біологічно активних молекул, які активно досліджують [5]. Запалення становить фундамент захисних реакцій та імунітету і є величезною медичною проблемою, тому є наріжним каменем багатьох видів патології (інфекції, пухлини, гепатит, туберкульоз, імунодефіцит, атеросклероз). Особливості запальної реакції мають важливе значення і в досліджуваній патології [6]. Дослідження J. Kuusisto et al. (2012 р.) доводять, що у розвитку серцево недостатності ключову роль відіграють фактори, що здатні ініціювати і підтримувати запалення на мінімальному рівні тривалий час, так зване «безмовне» або «Low-grade inflammation» [7].

Попередні дослідження доводять, що виражений вплив на перебіг кардіосклеротичного процесу мають індивідуальна реактивність та резистентність організму [8, 9]. Значний інтерес для науковців у даному контексті становить індивідуальна резистентність організму до гіпоксії, адже саме ішемічно-гіпоксичні впливи займають провідну ланку у патогенезі кардіосклерозу [6, 8–10].

З огляду на вищенаведене доцільним є дослідження вказаних ланок патогенезу кардіосклеротичного процесу залежно від стійкості організму до гіпоксії. Особливо актуальності набувають питання корекції даних порушень за допомогою різних патогенетичних впливів та, зокрема, засобів ендогенно кардіопротекції [10, 11] на різних етапах розвитку патології. Нещодавніми дослідженнями було доведено, що цитокіни секретуються як імунокомпетентними клітинами, до яких можна віднести Т-лімфоцити, макрофаги і моноцити [12], так і неімунокомпетентними клітинами, зокрема кардіоміоцитами, ендотеліоцитами, фібробластами [13]. Цитокіни регулюють активацію, диферен-

ціювання, ріст, смерть і ефекторні функції різних типів клітин [12, 13], що робить їх важливими факторами в патофізіології кардіосклерозу і хронічно серцево недостатності (ХСН).

У наших попередніх роботах ми вже вивчали деякі особливості змін цитокинового профілю крові, а також особливості балансу про- та протизапальних цитокинів при експериментальному дифузному кардіосклерозі у щурів з різною стійкістю до гіпоксії [6], в той час як вплив ендогенно кардіопротекції на цитокиновий профіль крові при даній патології залишається невивченим.

**Мета дослідження.** Вивчення особливостей змін цитокинового профілю крові при застосуванні триметазидину для корекції експериментального дифузного кардіосклерозу у щурів, залежно від х стійкості до гіпоксії.

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальне дослідження проведено на 96 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях масою 190–250 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварин поділили на експериментальні групи, залежно від х стійкості до гіпобарично гіпоксії: низькостійкі (НГТ), середньостійкі (СГТ) і високостійкі до гіпоксії тварини (ВГТ). Ця методика базується на визначенні часу виживання тварин у барокамері при розрідженні повітря до 30 мм рт. ст. (еквівалентно перебуванню на висоті 12 000 метрів над рівнем моря). Експериментальне відтворення дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу (ДІНКС) у тварин включало два етапи некротичного пошкодження кардіоміоцитів за катехоламіново-кальцієвим механізмом [9, 10]. Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом кровопускання під загальною анестезією за допомогою внутрішньоперитонеального введення тіопенталу натрію (50 мг/кг) [9].

Для ендогенно кардіопротекції при моделюванні ДІНКС вводили водну суспензію триметазидину в дозі 10 мг/кг внутрішньощлунково за допомогою зонда 1 раз на добу протягом усього періоду спостереження [11]. Цей препарат також вводили аналогічним способом тваринам контрольних груп з різною резистентністю до гіпоксії. Тварин поетапно виводили з експерименту через 7, 14 і 30 діб після моделювання ДІНКС, по 8 особин кожної групи. У сироватці крові визначали вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10 [14]. Концентрацію цитокинів вивчали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів «ELISA Kit for Rat Uscn, Life Science Inc» відповідно до інструкцій фірми-виробника на аналізаторі STAT-FAX. Концентрацію цитокинів виражали у нг/л.

Усі експериментальні дослідження та евтаназію тварин проводили з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з

біоетики (Київ, 2001), відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в дослідних та інших наукових цілях. Статистична обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті Statsoft STATISTICA з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих даних. Для всіх показників розраховували значення середнього арифметичного вибірки (M), похибку середнього (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою критерію Манна–Утні. Різницю між величинами вважали достовірною при величині  $p < 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Експериментальне дослідження показало, що введення триметазидину тваринам контрольних груп з різною стійкістю до гіпоксії без моделювання патології не вплинуло на концентрацію ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-10. Однак виявлено зміни концентрації досліджуваних цитокинів у сироватці крові тварин, яким проводили метаболічну терапію триметазидином з першого дня моделювання ДІНКС.

На першому етапі спостереження, через 7 діб після моделювання ДІНКС та корекції триметазидином, вміст ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові тварин з низькою стійкістю до гіпоксії достовірно зростав на 47,9 % ( $p < 0,01$ ), порівняно з показником контрольної групи НГТ (рис. 1). До наступного етапу спостереження – 14 діб ДІНКС, цей показник дещо знижувався, але був вищим, ніж у контрольній групі НГТ на 25,2 % ( $p < 0,01$ ). На етапі 30 днів моделювання ДІНКС на тлі триметазидину показник достовірно не відрізнявся від групи контролю.

У щурів із середньою стійкістю до гіпоксії зміни вмісту ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові були менш інтенсивними. Через 7 діб після моделювання ДІНКС показник був вище рівня контрольної групи СГТ на 33,2 % ( $p < 0,01$ ). На наступних етапах спостереження показник знижувався, але залишався на 20,2 % вищим ( $p < 0,05$ ), ніж у контрольній групі СГТ через 14 діб ДІНКС, а через 30 діб – на 16,5 % ( $p < 0,05$ ).

Високостійкі до гіпоксії тварини на моделювання ДІНКС на тлі триметазидину зреагували менш інтенсивними змінами вмісту ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові. Через 7 діб після моделювання ДІНКС х показник був на 23,9 % ( $p < 0,05$ ) вищим, ніж у контрольній групі ВГТ, а через 14 і 30 діб ДІНКС на тлі триметазидину показник достовірно не відрізнявся від групи контролю.

Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові тварин за даних умов зазнавала менших змін, проте х аналіз не менш цікавий, з огляду на те, що цей цитокин

має одночасно про- і протизапальний ефект [15]. Також доведена його роль в ініціації проліферативних процесів у міокарді.

На першому етапі спостереження цей показник у НГТ був максимально підвищеним і відрізнявся від контрольної групи тварин з низькою

стійкістю до гіпоксії на 41,8 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 2), через 14 днів ДІНКС на тлі триметазидину досліджуваний показник відрізнявся від контрольної групи тварин на 20,9 % ( $p < 0,05$ ), а через 30 днів ДІНКС на тлі триметазидину показник достовірно не відрізнявся від групи контролю.

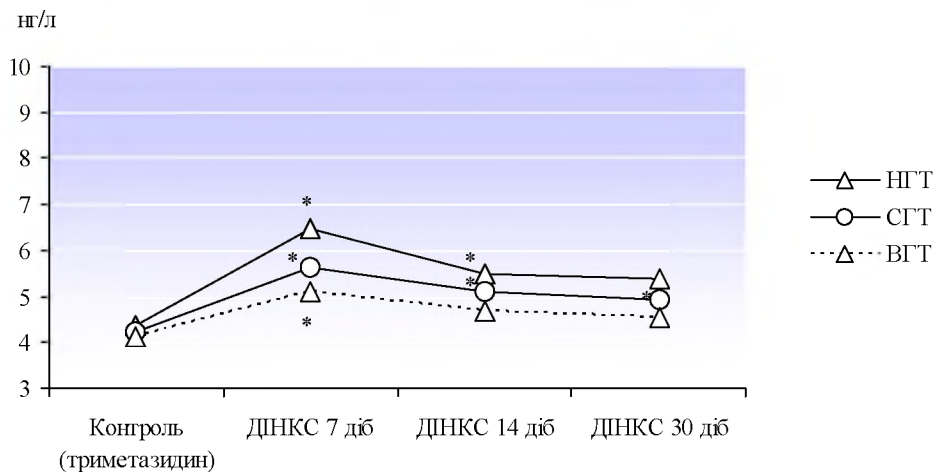


Рис. 1. Динаміка концентрації ІЛ-1 $\beta$ , нг/л, в сироватці крові щурів з різною стійкістю до гіпоксії при розвитку ДІНКС на тлі ранньої корекції триметазидином. (Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою тварин з такою ж стійкістю до гіпоксії).

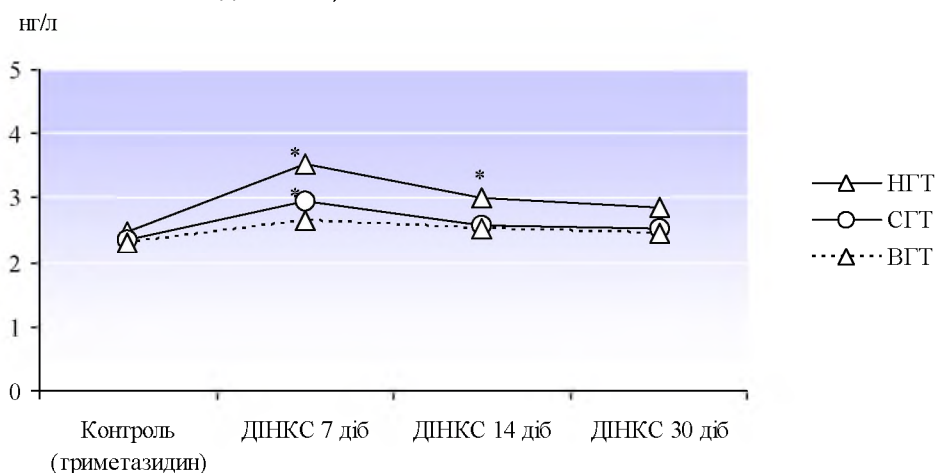


Рис. 2. Динаміка концентрації ІЛ-6, нг/л, в сироватці крові щурів з різною стійкістю до гіпоксії при розвитку ДІНКС на тлі ранньої корекції триметазидином. (Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою тварин з такою ж стійкістю до гіпоксії).

Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові тварин з середньою стійкістю до гіпоксії була більшою, ніж у контрольній групі СГТ, на 25,0 % ( $p < 0,05$ ) через 7 днів після моделювання ДІНКС та корекції триметазидином. На подальших етапах досліджуваний показник не відрізнявся від групи контролю СГТ.

У високостійких до гіпоксії тварин моделювання ДІНКС не супроводжувалося достовірними змінами концентрації ІЛ-6 у сироватці крові на усіх етапах розвитку патології при ранній корекції триметазидином.

Характеризуючи зміни рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 слід зазначити, що через 7 днів ДІНКС на тлі триметазидину концентрація ІЛ-10 в сиро-

ватці крові групи НГТ достовірно зменшилась на 25,9 % ( $p < 0,001$ ), порівняно з показником контрольної групи НГТ (рис. 3). До етапів спостереження 14 і 30 днів ДІНКС цей показник почав відновлюватися, але був нижчим, ніж у контрольній групі НГТ, відповідно на 18,6 % ( $p < 0,01$ ) і 17,1 % ( $p < 0,05$ ).

Реакція тварин з середньою і високою стійкістю до гіпоксії характеризується підвищенням продукції цитокіну протизапально ланки у відповідь на дану експериментальну модель на тлі триметазидину. Через 7 днів після моделювання ДІНКС у СГТ показник збільшився на 93,8 % ( $p < 0,01$ ) вище рівня контрольної групи. На наступних етапах

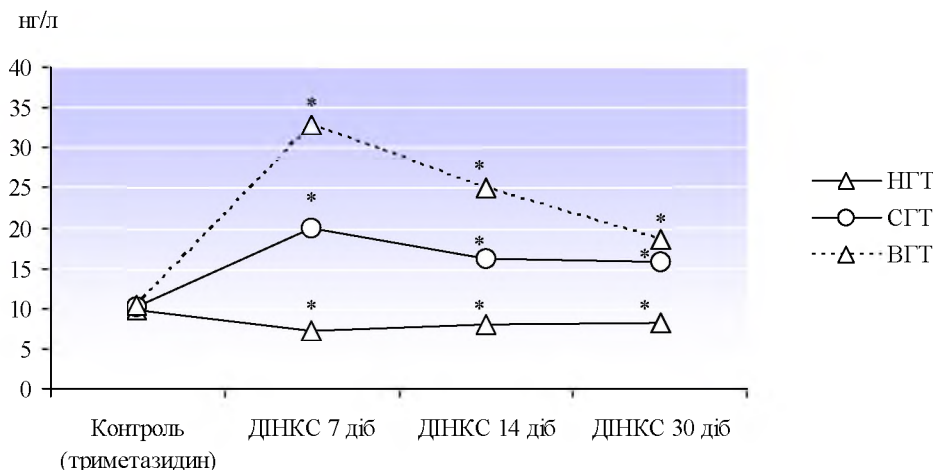


Рис. 3. Динаміка концентрації ІЛ-10, нг/л, в сироватці крові щурів з різною стійкістю до гіпоксії при розвитку ДІНКС на тлі ранньої корекції триметазидином. (Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою тварин з такою ж стійкістю до гіпоксії).

спостереження показник утримувався на рівні, більшому, ніж у контрольній групі СГТ: на 56,7 % ( $p < 0,001$ ) через 14 днів ДІНКС і на 53,4 % ( $p < 0,05$ ) через 30 днів патології на тлі триметазидину.

У ВГТ на етапі спостереження 7 днів ДІНКС на тлі триметазидину концентрація ІЛ-10 в сироватці крові була більшою в 3,1 рази ( $p < 0,001$ ), через 14 днів – у 2,4 рази ( $p < 0,001$ ), через 30 днів цей показник перевищував рівень групи контрольних тварин на 1,8 % ( $p < 0,001$ ).

Отримані результати вказують на те, що триметазидин не пригнічує продукцію прозапальних і не викликає експресію протизапальних цитокінів, а, значить, не має протизапального ефекту, але, покращуючи метаболізм клітин тканини міокарда при пошкодженні [9, 11, 16], сприяє послабленню прозапально та посиленню протизапально цитокіново реакції серця, що сповільнює розвиток сполучно тканини.

Відомо, що триметазидин селективно інгібує 3-кетоацил КоА-тіолазу – ключовий фермент в окиснення вільних жирних кислот, і підвищує активність піруватдегідрогенази – ферменту, що бере участь в окисненні глюкози [17]. У результаті відбувається метаболічне перемикання – зниження використання ліпідних субстратів для вироблення АТФ і збільшення споживання глюкози [18, 19]. Це сприяє зменшенню активності ПОЛ, що гальмує реалізацію так звано «ліпідно тріади», пошкодження біомембран, що підтверджується нашими дослідженнями з використанням триметазидину для корекції кардіосклерозу у щурів з різною стійкістю до гіпоксії [9]. Триметазидин має непрямий механізм антиоксидантно ді. Він є результатом зниження активації тих клітин, які беруть участь в утворенні вільних радикалів: найчастіше це макрофаги, нейтрофільні гранулоцити, а також ендотеліоцити і клітини, що піддавалися впливу ішемі та репер-

фузі. У цьому криється ще один дуже важливий механізм ді метаболічно терапі триметазидину, який можна розглядати як попереджувальний [9, 17]. Це дозволяє зменшити прояви феномена постстресорно ригідності міокарда, підвищити резистентність серця до гіпоксії. Ці ж клітини є головними продуцентами цитокінів при розвитку патології міокарда, тому при зниженні триметазидином х активації спостерігається оптимізація цитокіново реакції, а саме: зменшення продукції прозапальних цитокінів та збільшення продукції протизапальних цитокінів.

При аналізі реакції цитокінів на катехоламіново-кальцієве пошкодження і розвиток ДІНКС у щурів на тлі триметазидину, залежно від х вроджено стійкості до гіпоксії, виявили, що найбільші відмінності були на першому етапі спостереження. Через 7 днів після моделювання ДІНКС у щурів з низькою стійкістю до гіпоксії концентрація ІЛ-1 $\beta$  в сироватці крові була більшою, ніж у СГТ, на 14,5 % ( $p < 0,05$ ), а ІЛ-6 – на 19,7 % ( $p < 0,05$ ). Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 на даному етапі у НГТ була меншою у 2,7 рази ( $p < 0,001$ ), ніж у СГТ. Спостереження на подальших етапах не виявило достовірних відмінностей між низькостійкими і середньостійкими до гіпоксії тваринами за показниками ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6, лише концентрація ІЛ-10 була меншою у НГТ у 2,0 рази ( $p < 0,001$ ) через 14 днів і у 1,9 рази ( $p < 0,001$ ) через 30 днів ДІНКС на тлі триметазидину. Досліджувані показники концентрації ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 у тварин з високою стійкістю до гіпоксії достовірно не відрізнялися від показників СГТ, а концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 була більшою у ВГТ в 1,6 рази ( $p < 0,001$ ) через 7 днів ДІНКС, на 1,5 % ( $p < 0,001$ ) через 14 днів і на 1,2 % ( $p < 0,001$ ) через 30 днів ДІНКС на тлі триметазидину.

Глибше розуміння ролі цитокінів у патогенезі ДІНКС залежно від резистентності організму до

гіпоксії дають результати досліджень впливу модулаторів гіпоксія-індукованого фактора-1 (HIF-1) [20, 21]. Це має важливе значення у виникненні патофізіологічних змін гомеостазу в умовах нестачі кисню, а також ішемії. Активність кардіосклеротичного процесу підтримується хронічною гіпоксією, яка реалізується через хронічну ішемію тканини міокарда.

Механізми зміни в клітинах при гіпоксії частково вже вивчені. При короточасній гіпоксії реалізуються захисні механізми, що сприяють виживанню клітин. Критичну роль у формуванні адекватно відповіді організму на гіпоксію відіграє гіпоксія-індукований фактор (HIF), насамперед його 1 $\alpha$ -ізоформа (HIF-1 $\alpha$ ) [20].

В умовах хронічно гіпоксії зростання рівня HIF-1 $\alpha$  призводить до незворотного пошкодження структур міокарда та розвитку фіброзу. Основними точками впливу при цьому є: безпосередня регуляція фіброгенезу, контроль епітеально-мезангіально трансформації, модуляція процесів запалення, контроль життєвого циклу клітин.

Нещодавніми дослідженнями на експериментальній моделі ниркової ішемії–реперфузії підтверджено позитивний вплив триметазидину [22], який проявлявся збільшенням вмісту нітритів і нітратів, гемоксигенази-1, а також стабілізацією HIF-1 $\alpha$ , що підтверджує наявність у цього препарату протиішемічного ефекту. Серед інших «точок прикладання» триметазидину вченими E. N. Dedkova, L. K. Seidlmayer (2013 р.) отримано переконливі дані про відновлення окиснювально-відновного

балансу і мітохондріального мембранного потенціалу при експериментальній серцевій недостатності [23]. Ці дослідження доводять, що різна динаміка про- та протизапальних цитокінів у ході експериментів на тваринах з різною стійкістю до гіпоксії при розвитку ДІНКС на тлі триметазидину в значній мірі залежить від генетично запрограмованих механізмів.

**Висновки.** 1. Моделювання кардіосклеротичного процесу при застосуванні триметазидину характеризується найбільш вираженими змінами концентрації про- та протизапальних цитокінів на етапі спостереження 7 діб дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу.

2. На всіх етапах спостереження дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу на тлі триметазидину концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 у тварин з високою стійкістю до гіпоксії була більшою, ніж у щурів із середньою та низькою стійкістю до гіпоксії, а показники ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 достовірно не відрізнялися.

3. Застосування триметазидину для корекції дифузного ішемічно-некротичного кардіосклерозу сприяло оптимізації цитокінових реакцій, а саме: зменшенню продукції прозапальних цитокінів та збільшенню продукції протизапальних цитокінів.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним є подальше вивчення особливостей патогенетичного впливу препаратів ендогенно кардіопротекції на розвиток ДІНКС залежно від резистентності тварин до гіпоксії.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Cardiovascular Risk and Events in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries / S. Yusuf, S. Rangarajan, K. Teo [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371, № 1. – P. 818–827.

2. Krenning G. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis / G. Krenning, E. M. Zeisberg, R. Kalluri // J. Cell. Physiol. 2010. – Vol. 225, № 3. – P. 631–637.

3. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping / Iles L., Pfluger H., Phrommintikul A. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 4, № 52 (19). – P. 1574–1580.

4. The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy / A. O. Mocelin, V. S. Issa, F. Bacal [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 869–873.

5. High proportion of patients with end-stage heart failure regardless of aetiology demonstrates anti-cardiac antibody deposition in failing myocardium: humoral activation, a potential contributor of disease progression / K. A. Youker,

C. Assad-Kottner, A. M. Cordero-Reyes [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 16. – P. 1061–1068.

6. Сатурская А. С. Изменения цитокинового профиля крови при экспериментальном диффузном кардиосклерозе у крыс с различной устойчивостью к гипоксии / А. С. Сатурская, Ю. И. Бондаренко, В. Е. Пельх // J. of Education, Health and Sport. – 2015. – Т. 5, № 2. – С. 66–78.

7. Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy / J. Kuusisto, V. Kdrjd, P. Sipola [et al.] // Heart. – 2012. – Vol. 98, № 13. – P. 1007–1013.

8. Сатурська Г. С. Особливості метаболізму сполучної тканини при експериментальному дифузному ішемічно-некротичному кардіосклерозі у щурів із різною стійкістю до гіпоксії / Г. С. Сатурська, Ю. І. Бондаренко // Вісник ВНМУ. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 425–429.

9. Сатурская А. С. Особенности кардиопротекторного эффекта триметазидина при экспериментальном кардиосклерозе у крыс с различной степенью чувствительности к гипоксии / А. С. Сатурская // Вестник Витебского ГМУ. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 28–34.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

10. Пат. 66297 Укра на, МПК G 09 В 23/28. Спосіб моделювання дифузного кардіосклерозу / Хара М. Р., Боднар Я. Я., Сатурська Г. С., Пєлих В. Є.; заявник і патентовласник Терн. держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. – № u 2011 08088 ; заявл. 29.06.11 ; опубл. 26.12.11, Бюл. № 24.
11. Данченко А. П. Влияние триметазидина, тиотриазолина, таурина и убихинона на гипохолестеринемическое действие симвастатина у крыс с экспериментальной гиперхолестеринемией / А. П. Данченко, О. О. Пентюк // Фармакология та врачєбная токсикология. – 2008. – № 5/6. – С. 63–68.
12. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека / А. С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. – 2013. – № 3. – С. 18–41.
13. Dostal D. Cardiac fibroblast physiology and pathology / D. Dostal, S. Glaser, T. A. Baudino // Compr Physiol. – 2015. – Vol. 1, № 5(2). – P. 887–909.
14. Сенников С. В. Методы определения цитокинов / С. В. Сенников, А. Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22–27.
15. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications / P. Aukrust, L. Gullestad, T. Ueland [et al.] // Ann. Med. – 2005. – Vol. 37, № 1. – P. 74–85.
16. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion / A. Mahfoudh-Boussaid, K. Hadj Ayed Tka, M. A. Zaouali [et al.] // Ren Fail. – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 1436–1442.
17. Мойбенко А. А. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца / А. А. Мойбенко, В. Е. Досенко, А. Н. Пархоменко. – К. : Наукова думка, 2008. – 520 с.
18. Gupta R. Treatment of stable angina pectoris with trimetazidine modified release in Indian primary-care practice / R. Gupta, J. P. Sawhney, V. S. Narain // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2005. – Vol. 5, № 5. – P. 325–329.
19. Marzilli M. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials / M. Marzilli, W. W. Klein // Coron. Artery Dis. – 2003. – Vol. 14, № 2. – P. 171–179.
20. Gao W. Femoral Artery Occlusion Increases Muscle Pressor Reflex and Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  in Sensory Neurons / W. Gao, J. Li // J. Cardiovasc. Dis. – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 34–40.
21. HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  induce angiogenesis and improve muscle energy recovery / H. Niemi, K. Honkonen, P. Korpialo [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2014. – Vol. 44, № 10. – P. 989–999.
22. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion / A. Mahfoudh-Boussaid, K. Hadj Ayed Tka, M. A. Zaouali [et al.] // Ren Fail. – 2014. – Vol. 36, № 9. – P. 1436–1442.
23. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure / E. N. Dedkova, L. K. Seidlmayer, L. A. Blatter // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2013. – Vol. 59, № 1. – P. 41–54.

## PECULIARITIES OF CYTOKINE PROFILE CHANGES IN TRIMETAZIDINE CORRECTION OF EXPERIMENTAL DIFFUSE ISCHEMIC NECROTIC CARDIOSCLEROSIS IN RATS WITH DIFFERENT RESISTANCE TO HYPOXIA

©H. S. Satura

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

SUMMARY. Using endogenous metabolic therapy to correct the diffuse ischemic necrotic cardiosclerosis, the peculiarities of cytokine profile were studied in different periods of observation at animals with different resistance to hypoxia. The experiment confirmed the effectiveness of early use of trimetazidine to optimize cytokine response during the development of cardiosclerotic process.

KEYWORDS: hypoxia, diffuse cardiosclerosis, cytokines profiles, trimetazidine.

Отримано 23.01.2015